

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-326932

(43) 公開日 平成4年(1992)11月16日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

B 0 1 D 71/48

識別記号

庁内整理番号

8822-4D

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平3-122739

(22) 出願日 平成3年(1991)4月24日

(71) 出願人 000229117

日本ゼオン株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目6番1号

(72) 発明者 土肥 義治

神奈川県横浜市旭区今宿町2617-39

(72) 発明者 木内 孝司

神奈川県川崎市川崎区夜光1-2-1 日

本ゼオン研究開発センター内

(72) 発明者 大堀 満也

神奈川県川崎市川崎区夜光1-2-1 日

本ゼオン研究開発センター内

(74) 代理人 弁理士 ▲高▼野 俊彦

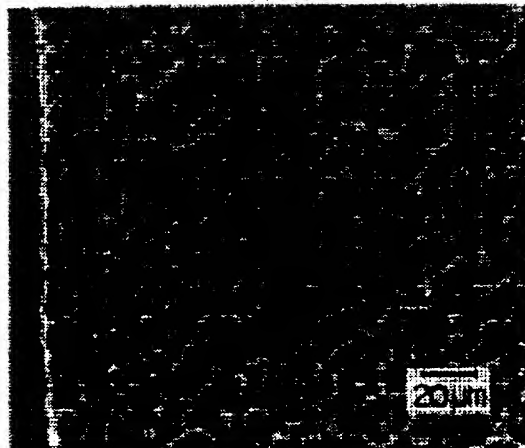
(54) 【発明の名称】 ポリエステル多孔質フィルム

(57) 【要約】

【目的】 生体適合性のある高分子素材を用い、添加物の混入及び加熱によるポリマー変成のない医療材料に適した新規な多孔質フィルムを提供すること。

【構成】 3-ヒドロキシブチレート単位と4-ヒドロキシブチレート単位を有するポリエステル共重合体の溶液を流延し溶媒の飛散速度を調整して製造される水蒸気透過性が $0.5 \text{ kg/m}^2/24 \text{ hr}$ 以上のポリエステル多孔質フィルムである。

図面代用写真



5頁

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-ヒドロキシブチレート単位と4-ヒドロキシブチレート単位を有するポリエステル共重合体の溶液を流延し溶媒の飛散速度を調整して製造される水蒸気透過性が $0.5 \text{ kg/m}^2/24 \text{ hr}$ 以上のポリエステル多孔質フィルム

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、3-ヒドロキシブチレート単位（以下3HB成分と記す）と4-ヒドロキシブチレート単位を（以下4HB成分と記す）を有するポリ

## 【0002】

【従来の技術】近年、高分子材料による多孔質膜の研究開発が活発に行なわれ、平膜及び中空繊維膜などの形態に成形された多孔質膜は、透析、ろ過、ガス交換等に広く応用されている。特に、医療分野では、人工臓器、人工肝臓、血漿交換法、人工肺および創傷被覆材等としてその利用は急速に拡大しつつあり、これらの医療用途に

【0003】一方、微生物が作るバイオポリエステルが優れた生体適合性材料として着目されており、近時、代表的なバイオポリエステルであるポリ-3-ヒドロキシブチレート（以下、PHBと記す）の多孔質膜の研究開発がなされ、例えば、特開昭60-137402号公報及び特開昭61-8107号公報にそれぞれ記載されている。

【0004】これらの公報の多孔質膜の製造方法は、各種有機ポリマー、オリゴマー及び粒径均一の無機塩等の添加物を成形後溶出させたり、加熱溶融後延伸開孔し、PHBの多孔質膜を製造するものである。

【0005】しかしながら、これらの添加物溶出法および加熱溶解延伸開孔法では、膜に孔を均一に配置させ、また孔の大きさおよび形状を均一にする事は不可能である。また、添加物の混在および加熱時でのポリマー変成等の医療材料として好ましくない問題点が生じる。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】以上のような観点から、本発明者らは、生体適合性に優れた微生物のつくるバイオポリエステルの多孔質膜を製造すべく鋭意研究を重ねた結果、3HB成分および4HB成分を有するポリエステル共重合体が、流延フィルム作製時の溶媒飛散速度を調節することにより容易に多孔質膜が製造出来るという全く新しい事実を見出し、この知見に基づいて本発

明は、3-ヒドロキシブチレート単位と4-ヒドロキシブチレート単位を有するポリエステル共重合体（以下、3HB-4HB共重合体と記す）の溶液を流延し溶媒の飛散速度を調整して製造される水蒸気透過性が $0.5 \text{ kg/m}^2/24 \text{ hr}$ 以上のポリエステル多孔質フィルムに関するものである。

【0008】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の多孔質膜の素材である3HB-4HB共重合体は、特に制限されないが主には微生物を利用して製造される。使用される微生物は、PHB生産能を有する微生物であれば特に制限はないが、実用上は、例えば、アルカリゲネス フェカリス（*Alcaligenes faecalis*）、アルカリゲネス ルーランドイ（*Alcaligenes ruhlandii*）、アルカリゲネス レイタス（*Alcaligenes latus*）、アルカリゲネス ユートロファス（*Alcaligenes eutrophus*）等のアルカリゲネス属微生物などがある。

【0009】これらの微生物は、従来の方法と同様に、主として菌体を増殖させる前段の培養と、窒素および/もしくはリンを制御して菌体内に共重合体を生成蓄積させる後段の培養の2段で培養され、本発明に使用される共重合体が製造される。

【0010】前段の培養は、微生物を培養させる為の通常の培養法を適用する事ができる。すなわち、使用する微生物が増殖し得る培地および培養条件を採用すればよい。

【0011】培地成分は、使用する微生物が資化し得る物質であれば特に制限はないが、実用上は、炭素源としては、例えば、メタノール、エタノールおよび酢酸などの合成炭素源、二酸化炭素などの無機炭素源、酵母エキス、糖蜜、ペプトン及び肉エキスなどの天然物、アラビノース、グルコース、マンノース、フラクトース、およびガラクトースなどの糖類ならびにソルビトール、マンニトールおよびイノシトールなど、窒素源としては、たとえば、アンモニア、アンモニウム塩、硝酸塩などの無機窒素化合物、または、尿素、コーンスチープリカー、カゼイン、ペプトン、酵母エキス、肉エキス等の有機窒素含有物ならびに無機成分としては、たとえば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、リン酸塩、マンガン塩、亜鉛塩、鉄塩、銅塩、モリブデン塩、コバルト塩、ニッケル塩、クロム塩、ホウ素化合物およびヨウ素化合物などからそれぞれ選択される。また、必要に応じて、ビタミン類等も使用されることが

【0012】培養条件としては、温度は、例えば、20℃、30℃程度、好ましくは25℃、35℃程度とされ、pH

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は

【発明の効果】本発明によれば、前記の条件を必ずしも培養した場合に、発

3

生物の増殖は比較的悪くなるが、特に限定されるものではない。培養方法は、回分培養または連続培養のいずれでもよい。

【0013】前段の培養によって得られた培養液から微生物の菌体を、ろ過および遠心分離のような通常の固液分離手段により分離回収し、この菌体を後段の培養に付するか、または、前段の培養において、窒素及び／またはリンを実質的に枯渇させて、菌体を分離回収する事なく、この培養液を後段の培養に移行させることによって出来る。

【0014】この後段の培養においては培地または培養液に窒素および／またはリンを実質的に含有させず、ポリエステル樹脂の基質となる炭素源を含有させる。基質として、4-ヒドロキシ酪酸、4-クロロ酪酸、4-ブromo酪酸等の酪酸誘導体及びそれぞれのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などと、および、 $\gamma$ -ブチロラクトンおよび、一般式  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  ( $n=2, 4, 6, 8, 10, 12$ )

のジオール等を用い培養すると、本発明のポリエステル多孔質フィルムの材料となる  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}-$  単位 (3HB) と  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$  単位 (4HB) を有するポリエステル共重合体を得られる。

【0015】後段の培養条件としては、pHは6~10、好ましくは7~8であり、また溶存酸素濃度は0.5~4.0ppm、好ましくは5~20ppmである。これらの条件をはずして培養した場合には、乾燥菌体内に生成蓄積するポリエステル含有量が極めて低くなり、工業的に製造する場合には効果的でない。培養温度は、20~40℃程度、好ましくは25~35℃程度である。

【0016】一方、培養基質をグルコース、フルクトース等の糖類及び酢酸、酪酸などの偶数カルボン酸を用いるとPHBが得られ、培養基質をプロピオン酸、吉草酸等の奇数カルボン酸を使用すると3HB単位と3-ヒドロキシバレート (3HV) とから成る共重合体 (以下、3HB-3HV共重合体と記す) が生成する。

【0017】しかしながら、ポリマー構造が類似したこのような重合体の流延フィルムを製造する過程において溶剤の飛散速度を調整しても、本発明のような多孔質フィルムを得ることは出来ない。

【0018】すなわち、本発明は、多孔質フィルムの材料である3HB-4HBポリエステル共重合体と、流延フィルムを製造する過程における溶剤の飛散速度の調整という組合せの相乗効果によって初めて得られる画期的な多孔質フィルムである。用いる共重合体は、4HB成分含量が3~90%、好ましくは、5~60%、さらに好ましくは、7~40%のものである。

4

中に注ぐことによって、本発明に使用する共重合体が白色沈殿物として得られる。

【0020】このようにして得られた共重合体を溶剤に溶かし均一な流延フィルムを製造する。流延フィルムの製造においては任意の方法をとることが出来るが、簡単な方法としては共重合体が溶解した溶液をガラスシャーレなどに流し、溶剤の飛散速度を任意の方法で調節しながら自然乾燥する方法がある。

【0021】溶剤の飛散速度の調整は、本発明の水蒸気透過性が  $0.5 \text{ kg/m}^2/24 \text{ hr}$  以上、好ましくは、 $1.0 \text{ kg/m}^2/24 \text{ hr}$ 、更に好ましくは、 $3.0 \text{ kg/m}^2/24 \text{ hr}$  以上のポリエステル多孔質フィルムが製造出来る任意の方法をとることが出来るが、簡単な方法としては、上記の共重合体溶液を流したシャーレに蓋をのせて調整することが出来る。特に、ポリエステルが析出し始める直前以降の溶媒飛散速度が早い場合には、孔のないフィルムが出来てしまうが、遅い場合には、多孔質フィルムが得られ、該速度が遅いほど水蒸気透過性の高い多孔質フィルムを得ることができる。ポリエステルが析出し始める直前とは、条件により異なるが、例えば、ポリエステル濃度が約60%、好ましくは、70%以上の状態をいう。

【0022】例えば、クロロホルム等の有機溶媒に溶解させた3~5W/V%の3HB-4HB共重合体溶液を入れた直径9cm程度のシャーレに蓋をして、室温で二日以上かけて、溶媒を飛散させる。飛散時間は外温によって調整され、また、大スケールで行なうときは、所望の多孔質フィルムを得るためには、予備実験が必要となる。

【0023】本発明のポリエステル多孔質フィルムの製造に用いられる溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトンなどの有機溶媒が使用されるが、該ポリエステルの溶解するものなら、特に制限されない。溶剤の回収などの観点から、単独溶媒が望ましいが、混合溶媒であっても良い。

【0024】このようにして3HB-4HB共重合体溶液の飛散速度を調節することで多孔質構造を有した膜になること、これらの孔径が溶剤の飛散速度によって調整出来ること及びこれらの特性を有する多孔質膜が極めて再現性よく製造できることは、本発明によればはじめて得られた知見である。

【0025】従来全く知られていない製法によって得られる本発明の多孔質フィルムは、添加物の混入及び加熱によるポリマー材料の変成のない医療材料に適した有用な材料である。

【0026】

【実施例】本発明を、実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0027】本発明の多孔質フィルムは、例えば、図1に示すように、多孔質フィルムを製造する過程において溶剤の飛散速度を調整して得られる。

【0028】本発明の多孔質フィルムは、例えば、図2に示すように、多孔質フィルムを製造する過程において溶剤の飛散速度を調整して得られる。

5

CC17699)を使用して製造した。最初に菌体を増殖させるための培養(前段培養)を行なうため、菌体を次の組成を有する培地200mlを2リットルの坂口フラスコに入れ、28℃で24時間培養し、遠心分離(8000r. p. m. 15分)により菌体を分離した。

【0028】前段培養用培地組成(1リットル中)

酵母エキス 10g      ポリペプトン 10g      肉エキス 5g

(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5g

これらを脱イオン水1リットルに溶解し、pH7.0に調整する。

【0029】上記の前段培養で得られた菌体を、以下の組成を有する共重合体製造培地に、1リットルあたり4gの割合で懸濁させた。この懸濁液の所定量を2リットルまたは500ml坂口フラスコに入れ、28℃で48時間培養し、得られた培養液から遠心分離により、菌体を得た。

共重合体 番号	クエン酸Na (g/l)	培地量 (ml)	ポリマー収量 (g/l)	組成比(モル%) 3HB:4HB
1	0	500	1.53	90:10
2	0	400	1.41	77:23
3	0	50	1.21	54:46
4	5	50	1.10	19:81

共重合体1および2は、2000mlの坂口フラスコ、共重合体番号3及び4は、500mlの坂口フラスコを使用した。

【0033】また、比較例で使用するPHBは、基質にn-酪酸を使用し、クエン酸Naを添加しない培地で、上記と同様にして得た。3HB-3HV共重合体は、アルドリッチ社製の3HV含量20モル%の共重合体を比較例に使用した。

【0034】多孔質フィルムの作製および水蒸気透過率の測定上述のポリマーをクロロホルムに溶解させ、直径9cmのガラスシャーレに流し、溶媒の飛散速度(風乾速度)を温度およびガラスシャーレの蓋の密閉度で調整して風乾した。作製したフィルムをシャーレより剥離させ、室温で24時間真空乾燥した後、適当な大きさに切断して水蒸気透過性の測定に使用する試験片とした。

【0035】水蒸気透過性は、測定サンプルピンの水蒸気透過部の直径が12cmのサンプルピンを用い、40

6

\*【0030】共重合体製造培地の組成(1リットル中)

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 4.4g

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2g

MgSO<sub>4</sub> 0.2g

4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム 15.0g

クエン酸ナトリウムは、表1で示した量(単位g/l)を使用し、以上の成分を脱イオン水1リットルに溶解し、pH7.0に調整する。

【0031】次いで菌体処理として、得られた菌体を、蒸留水で洗浄し、これを減圧乾燥して乾燥菌体を得た。このようにして得られた乾燥菌体から熱クロロホルムで共重合体を抽出し、この抽出液を濃縮後大量のヘキサンに滴下沈殿させ、この沈殿をろ取、乾燥して共重合体を分離した。上記で得られた本発明で使用する3HB-4HB共重合体を表1に示す。

【0032】

【表1】

共重合体 番号	クエン酸Na (g/l)	培地量 (ml)	ポリマー収量 (g/l)	組成比(モル%) 3HB:4HB
1	0	500	1.53	90:10
2	0	400	1.41	77:23
3	0	50	1.21	54:46
4	5	50	1.10	19:81

℃、湿度75%の恒温恒湿槽内で、ASTM E96-80 procedure Aの方法により測定した。具体的な測定手順は、以下の通りである。

①試験フィルムを径20mmに打抜く。

②水蒸気透過性測定用サンプルピン(径12mm)に塩化カルシウムを約10g入れ、試験サンプルを創面側になる方を上にしてセットする。

③小数点2桁まで秤量する(W<sub>0</sub> g)。

④40℃、75%のインキュベーター中に入れる。

⑤24時間後、再秤量し(W<sub>24</sub> g)、下式に従って水蒸気透過性を求める。水蒸気透過性(K g/m<sup>2</sup>/24 hr) = (W<sub>24</sub> - W<sub>0</sub>) × 1000 / (6<sup>2</sup> × π)

【0036】以上の結果を表2、表3、表4、表5に示す。

【0037】

【表2】

実施例    ポリマー濃度    注入量    風乾日数    フィルム厚    水蒸気透過性

W<sub>0</sub> (g)    W<sub>24</sub> (g)    W<sub>0</sub> (g)    W<sub>24</sub> (g)    W<sub>0</sub> (g)    W<sub>24</sub> (g)

7					8
2	3	4 5	4	3 5 2	3. 4 9
3	3	4 5	5	3 9 0	3. 6 7
4	3	4 5	6	4 3 8	3. 8 1
5	3	4 5	1 2	4 4 0	3. 9 2
比較例					
1	3	4 5	1	1 7 0	0. 1 8
2	3	4 5	3	2 1 8	0. 0 5
3	3	4 5	6	2 2 0	0. 0 4
4	3	4 5	3	1 8 8	0. 0 4
5	3	4 5	6	1 9 0	0. 0 3

実施例1～5及び比較例1は表1の共重合体2を使用 \*である。

し、比較例2、3のフィルムはPHB、比較例4、5の 【0038】

フィルムは3HB-3HV共重合体で作製したフィルム\* 【表3】

実施例	ポリマー濃度	注入量	風乾日数	フィルム厚	水蒸気透過性
比較例	W/V%	ml	day	μm	Kg/m <sup>2</sup> /24hr

実施例

6 3 4 5 4 3 3 0 3. 0 5

比較例

6 3 4 5 1 1 8 3 0. 2 2

表1の共重合体1を使用してフィルムを作製した。

※【表4】

【0039】

※

実施例	ポリマー濃度	注入量	風乾日数	フィルム厚	水蒸気透過性
比較例	W/V%	ml	day	μm	Kg/m <sup>2</sup> /24hr

実施例

7 3 1 3 7 5 6 1. 0 1

比較例

7 3 1 3 1 4 5 0. 0 7

表1の共重合体3を使用してフィルムを作製した。

【表5】

【0040】

実施例	ポリマー濃度	注入量	風乾日数	フィルム厚	水蒸気透過性
比較例	W/V%	ml	day	μm	Kg/m <sup>2</sup> /24hr

9				10	
8	2	20	1	51	0.03

表1の共重合体4を使用してフィルムを作製した。

【0041】以上の実施例と比較例により以下のことが分かる。表2に示される実施例と比較例の結果により、溶剤の飛散速度が同等であっても、3HB-4HB共重合体を使用して作製したフィルムのみが本発明の多孔質フィルムとなり、その他のポリマーを用いたフィルムは、本発明と同等の水蒸気透過性を有する多孔質フィルムとならないことが理解できる。

【0042】表3、4、5に示される実施例と比較例の結果により、3HB-4HB共重合体を使用して作製したフィルムであっても風乾日数が1日の場合は本発明の多孔質フィルムとなり得ず、風乾日数が2日以上の場合に本発明の多孔質フィルムが得られることが理解できる。

【0043】また、3HB-4HB共重合体の共重合組成や、溶液濃度、風乾日数で表わされる溶剤の飛散条件を変えることにより、多孔質フィルムの水蒸気透過性を制御することができ、所定の水蒸気透過性を有する多孔質フィルムを得ることが出来る。

【0044】なお、本発明の多孔質フィルムの断面を電子顕微鏡写真により観察すると、多孔質の様子を極めてよく表わしているのが分かる。

【0045】

【発明の効果】このように3HB-4HB共重合体溶液の飛散速度を調節することで得られる多孔質構造を有するフィルムは、本発明者らの鋭意研究の結果によってもたらされた従来全く知られていない知見によって得られる新規な多孔質フィルムであり、添加物の混入及び加熱によるポリマー材料の変成のない医療材料に適した有用な材料である。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例3の多孔質フィルム断面の電子顕微鏡写真（500倍）による多孔質の状態を表わした組織構造写真図である。

【図2】実施例3の多孔質フィルム断面の電子顕微鏡写真（2000倍）による多孔質の状態を表わした組織構造写真図である。

【図1】



【図2】

